

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-36-41

УДК: 615.277.3

Для цитирования: Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть II. Многократное введение. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (2): 36–41. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-36-41

For citation: Zaborovsky A.V., Gurevich K.G. Modeling of targeted drug delivery. Part II. Multiple drug administration. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (2): 36–41. - DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-2-36-41

## МОДЕЛИРОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ЧАСТЬ II. МНОГОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

**А.В. Заборовский, К.Г. Гуревич**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия  
127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1, e-mail: kgurevich@mail.ru

### Аннотация

Разработка новых противоопухолевых препаратов является одной из актуальных задач современной онкологии. При всей значимости поиска новых соединений с противоопухолевой активностью возможности «старых» средств исчерпаны далеко не полностью. Направленный транспорт противоопухолевых средств может подарить им «вторую жизнь» в клинической практике. При разработке и внедрении новых средств направленного транспорта особое значение играет изменение их фармакодинамики и фармакокинетики. В настоящей работе описана формальная фармакокинетическая модель направленного транспорта лекарственных веществ. Описаны условия, при которых для исходного действующего вещества имеет смысл искать средство доставки. Проведен первичный скрининг противоопухолевых средств для целей их модификации для направленного транспорта, исходя из основных предположений модели.

**Ключевые слова:** лекарственные вещества, направленный транспорт, ткани-мишени, противоопухолевые препараты.

В первой части статьи мы описали ситуацию с однократным введением противоопухолевого препарата, модифицированного для направленного транспорта. В последние годы стали появляться исследования, доказывающие, что модифицированные формы лекарственных веществ (ЛВ) могут оказаться эффективными для химиотерапии даже в тех случаях, когда исходная молекула действующего вещества неэффективна [1, 2]. Проводится большое количество экспериментальных и клинических исследований по изучению особенностей применения модифицированных лекарственных средств в онкологии [3, 4]. Следует отметить, что в мире для клинического использования разрешено не более 10 препаратов, однако еще несколько десятков находятся на разных стадиях предклинических испытаний [5, 6].

Однако при разработке средств направленного транспорта возникает определенный разрыв между экспериментальным и клиническим применением модифицированных препаратов, так как противоопухолевая терапия предполагает многократное введение лекарственного вещества. Иными словами, остро встает вопрос терапевтического лекарственного мониторинга с целью

оптимизации режимов проводимой терапии [7]. Терапевтический лекарственный мониторинг проводится для повышения эффективности терапии при снижении вероятности развития побочных эффектов [8–10]. Обычно при проведении терапевтического лекарственного мониторинга концентрация действующего вещества определяется в крови [11, 12]. При этом предполагается, что его содержание в тканях пропорционально измеренному в крови [13], как это делается, например, для противовирусных препаратов [14]. Для направленного транспорта не изучено, в какой степени определение концентрации действующего препарата в крови может отображать его концентрацию в тканях. Кроме того, не понятно, следует ли измерять концентрацию модифицированного препарата или же его активного компонента (без носителя). Для того чтобы ответить на поставленные вопросы, было проведено настоящее исследование.

### Материал и методы

Для расчета изменения концентрации ЛВ использовали фармакокинетическую модель, описанную в первой части настоящей статьи [15].

Все обозначения и значения констант – те же, что описаны ранее.

После однократного введения ЛВ в конъюгированной форме в дозе 1 ммоль/мл в момент времени 0 моделировали многократное введение конъюгированного препарата в следующих режимах дозирования:

1. Однократное введение 1 ммоль/мл каждые 10 ч;
2. Двукратное введение 0,5 ммоль/мл каждые 5 ч;
3. Трехкратное введение 0,33 ммоль/л каждые 3 ч;
4. Равномерное введение 1 ммоль/мл за 10 ч.

Кроме того, в работе имитировали возможное связывание свободного препарата с белками крови:

$$CC = \frac{C_{св-общ} - C_{св}}{C_{св-общ}},$$

где  $CC$  – степень связывания;  $C_{св-общ}$  – общая концентрация свободного вещества в крови.

Предполагали, что только не связанная с белками форма лекарственного препарата может выводиться из крови и поступать в камеры 1 и 2. Исходя из этого предположения, уравнение (1), описанное в первой части статьи, уточняли следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{dC_K}{dt} = -(k_d + k_1' + k_1'')C_K \\ \frac{dC_{св}}{dt} = -(k_{эл} + k_1)(1 - CC)C_{св} + k_d C_K + k_2(C_1 + C_2) \\ \frac{dC_1}{dt} = k_1(1 - CC)C_{св} + k_1' C_K - k_2 C_1 \\ \frac{dC_2}{dt} = k_1(1 - CC)C_{св} + k_1'' C_K - k_2 C_2 \end{cases} \quad (2)$$

Использовали численное решение системы (2) методом Рунге–Куты. Решение проводили в программе Excel на основании написанного алгоритма. Шаг по времени – 0,01 ч. Расчет коэффициента корреляции осуществляли методом Пирсона.

### Результаты исследования

Все 4 смоделированных режима дозирования приводят к установлению «терапевтической» концентрации ЛВ в камере 1 (рис. 1). Обращает внимание, что увеличение кратности дозирования сопряжено с более быстрым установлением концентрации ЛВ в терапевтическом диапазоне.

С точки зрения основных предположений направленного транспорта вероятность развития побочных эффектов противоопухолевой терапии тем меньше, чем больше отношение  $C_1/C_2$ . Как следует из данных, приведенных на рис. 2, равномерное введение ЛВ обеспечивает наиболее плавное изменение соотношения  $C_1/C_2$ . Расчет показывает, что площадь кривой  $C_1/C_2$  практически не меняется в

зависимости от кратности введения препарата. То есть если механизм действия ЛВ таков, что вероятность развития побочных эффектов зависит от его накопленной концентрации, то режим дозирования практически не влияет на него.

Необходимо заметить, что при одинаковых режимах дозирования и неизменных константах скорости связывание с белками крови приводит к кумуляции ЛВ как в плазме крови, так и в тканях (рис. 3). На данном рисунке представлена ситуация равномерного введения ЛВ, однако, как показывает

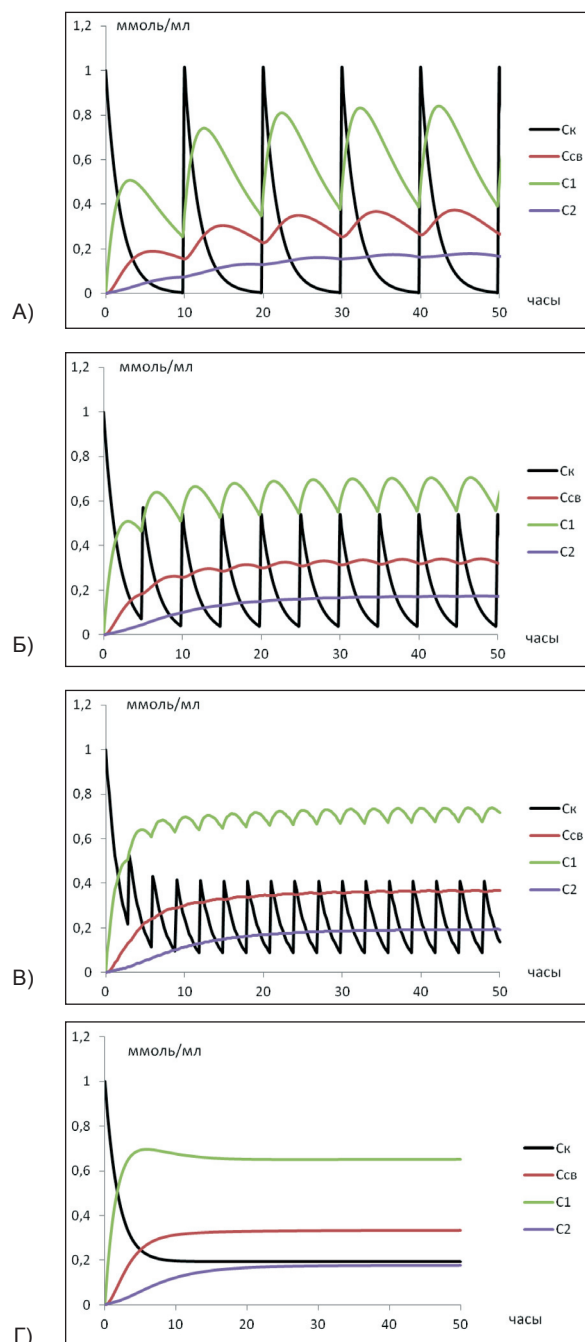


Рис. 1. Динамика изменения концентраций ЛВ при различных режимах введения: А) однократное введение; Б) двукратное введение; В) трехкратное введение; Г) равномерное введение. Во всех случаях –  $CC=0$

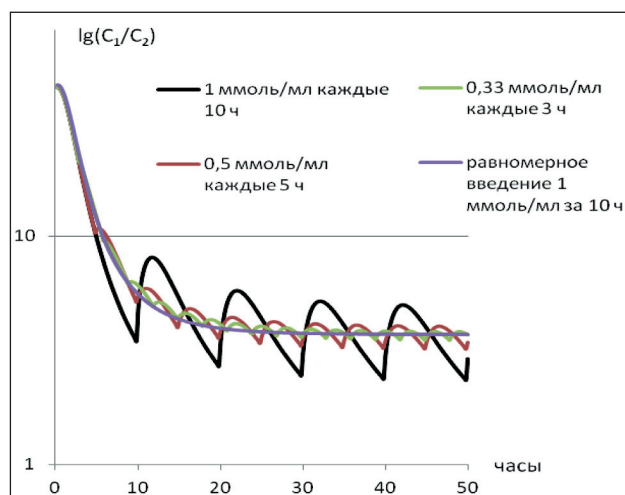


Рис. 2. Отношение  $C_1/C_2$  для разных режимов дозирования ЛВ, представленных на рис. 1

расчет, аналогичная ситуация наблюдается и при многократном введении. При этом связывание с белками крови приводит к некоторому уменьшению соотношения  $C_1/C_2$ , т.е. вероятности развития побочных эффектов.

Следует отметить, что обычно в целях терапевтического лекарственного мониторинга определяют  $C_{св}$ . При этом предполагают, что концентрация препарата в крови пропорциональна в месте действия. Мы решили проверить это предположение для динамики изменения концентраций, представленных на рис. 1. Из данных, представленных в таблице, следует ограниченность возможности использования определения  $C_{св}$  для целей лекарственного мониторинга и невозможность –  $C_k$ .

Особенно подчеркнем тот факт, что значения коэффициента корреляции зависят от режима дозирования ЛВ. В более общем случае на него также окажут влияние период наблюдения и константы, характеризующие фармакокинетические свойства конкретного препарата. Иными словами, в каждой конкретной клинической ситуации должен проводиться расчет коэффициента корреляции с тем, чтобы понимать, в какой степени  $C_{св}$  отражает изменение концентраций ЛВ в тканях.

Несмотря на то, что равномерное введение ЛВ, скорее всего, сопряжено с наименьшей вероятностью развития побочных эффектов, возможности использования  $C_{св}$  для оценки  $C_1$  ограничены. Большой прогностической ценностью при таком режиме дозирования обладает  $C_k$ .

Следует отметить ограниченность использования описанной в работе модели для целей оптимизации фармакотерапии модифицированными ЛВ. Она не учитывает, например, возможную индукцию ферментов под влиянием длительной терапии, лекарственные взаимодействия, изменения объемов тканей организма (в первую очередь, опухолевой). Также следует учитывать,

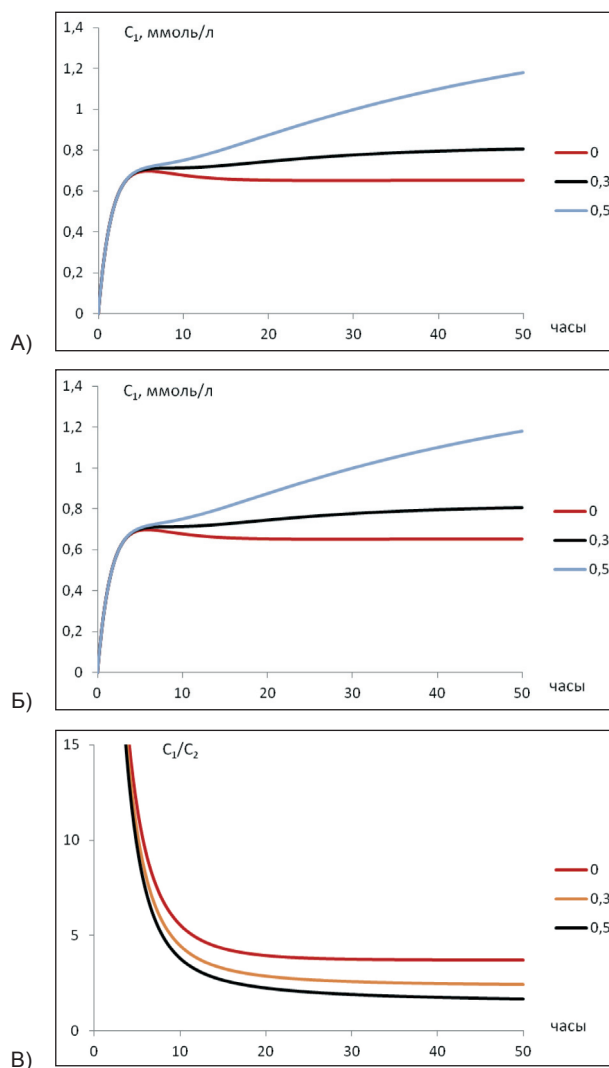


Рис. 3. Динамика изменения концентрации ЛВ при различных значениях СС.

А) изменение  $C_1$ ; Б) изменение  $C_2$ ; В) изменение  $C_1/C_2$

что на режимы дозирования могут влиять такие состояния пациента, как выраженное ожирение, гипоальбуминемия, почечная, печеночная, сердечная недостаточность и др.

### Обсуждение

Разработка средств адресной доставки лекарственных веществ – новое направление в фармакологии, имеющее значение не только для онкологии [16], но и для других отраслей медицины [17]. Однако если при назначении антибактериальных препаратов носитель в наибольшей степени выступает как депо для действующего вещества [18], то для противоопухолевых средств могут принципиально меняться фармакодинамика и фармакокинетика [19]. Данный факт необходимо учитывать как при разработке новых противоопухолевых препаратов в эксперименте, так и при их дальнейшем внедрении в клиническую практику.

В первой части настоящей статьи [15] мы об-

суждали то, какие фармакокинетические и фармакодинамические свойства исходного соединения определяют целесообразность или нецелесообразность создания его модифицированной формы для целей направленного транспорта. В этой части статьи мы пытались понять, какие параметры должны быть учтены при использовании модифицированных препаратов в клинической практике, что, в частности, обычно требует их курсового назначения.

При курсовом назначении модифицированных противоопухолевых препаратов при выборе режимов дозирования следует учитывать степень связывания действующих веществ с белками крови. Высокая степень связывания может приводить к кумуляции активного вещества в тканях, что повышает вероятность развития побочных эффектов. С другой стороны, как мы показали ранее, для лекарственных веществ, имеющих высокую степень связывания с белками крови, необходима коррекция режимов дозирования при гипоальбуминемии [20]. При этом белки крови могут изменять характер ответа эффекторной ткани [21].

Отношение  $C_1/C_2$  в наименьшей степени подвержено изменению при равномерном введении модифицированного лекарственного вещества. Следует ожидать, что при этом вероятность развития побочных эффектов лекарственной терапии будет наименьшей. Также следует отметить, что корреляция концентраций свободной и конъюгированной форм действующего вещества в крови с таковым в тканях зависит от режимов дозирования. Кажется, что увеличение кратности введения препарата приводит к возрастанию данной корреляции. Неплохие корреляции также наблюдаются при равномерном введении препарата.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что при разработке новых форм лекарственных препаратов с целью повышения эффективности противоопухолевой терапии методом направленного транспорта в первую очередь следует думать о лекарственных формах, которые бы обеспечивали равномерное поступление действующего вещества в организм. Капельное введение можно рассматривать как приемлемое только для I фазы клинических исследований или же для терапии новообразований, не поддающихся другим методам лечения. Следует отметить, что разработан препарат Gliadel с пролонгированным высвобождением кармустина [22], который зарегистрирован в ряде стран мира, но не в РФ. Он представляет собой имплант с пролонгированным высвобождением действующего вещества. Доказана высокая эффективность его клинического применения, например при глиомах [23].

Однако не стоит думать, что модифицированные фармакологические средства должны иметь только лекарственные формы с пролонгированным постоянным высвобождением действующего вещества. Необходима разработка особых режимов дозирования для других лекарственных форм, что является задачей для онкофармакологии ближайших десятилетий. Также подчеркнем, что в литературе отмечается, что модифицированные формы доставки лекарственных веществ открывают новые возможности для терапевтического лекарственного мониторинга [24]. В частности, могут использоваться специальные «маркеры», включенные в носитель. Так что мы надеемся на то, что данное направление будет развиваться вместе с разработкой новых модифицированных противоопухолевых средств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Liang C., Xu L., Song G., Liu Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted drug delivery, phototherapy, and immunotherapy. *Chem Soc Rev.* 2016 Nov 7; 45 (22): 6250–6269.
2. Estanqueiro M., Amaral M.H., Conceição J., Sousa Lobo J.M. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2015 Feb 1; 126: 631–48. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.12.041.
3. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Jun; 93: 52–79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018.
4. Drbohlavova J., Chomoucka J., Adam V., Ryvolova M., Eckschlager T., Hubalek J., Kizek R. Nanocarriers for anticancer drugs—new trends in nanomedicine. *Curr Drug Metab.* 2013 Jun; 14 (5): 547–64.
5. Kirtane A.R., Kalscheuer S.M., Panyam J. Exploiting nanotechnology to overcome tumor drug resistance: Challenges and opportunities. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 Nov; 65 (13–14): 1731–47. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.001.
6. Iyer A.K., Singh A., Ganta S., Amiji M.M. Role of integrated cancer nanomedicine in overcoming drug resistance. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013 Nov; 65 (13–14): 1784–802. doi: 10.1016/j.addr.2013.07.012.
7. Gao B., Yeap S., Clements A., Balakrishnar B., Wong M., Gurney H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 10; 30 (32): 4017–25. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.
8. Decosterd L.A., Widmer N., Zaman K., Cardoso E., Buclin T., Csajka C. Therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapy. *Biomark Med.* 2015; 9 (9): 887–93. doi: 10.2217/bmm.15.78.
9. Paci A., Veal G., Bardin C., Levêque D., Widmer N., Beijnen J., Astier A., Chatelut E. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part cytotoxics. *Eur J Cancer.* 2014 Aug; 50 (12): 2010–9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.014.
10. Widmer N., Bardin C., Chatelut E., Paci A., Beijnen J., Levêque D., Veal G., Astier A. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies. *Eur J Cancer.* 2014 Aug; 50 (12): 2020–36. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.015.
11. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.: Литтерра, 2005; 288 с.
12. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М.: Ремедиум, 2006; 807 с.
13. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Вялков А.И., Воробьев П.А., Грацианская А.Н., Гуревич К.Г., Зубков В.В., Катлинский А.В., Моисеев С.В., Соколов А.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М.: Бионика, 2002; 368 с.
14. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., Строжаков Г.И. Терапевтический лекарственный мониторинг противовирусных препаратов. Клиническая фармакокинетика. 2004; 1; 47–49.
15. Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное введение. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16 (1): 59–65. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-59-65.
16. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Скопин П.И., Минаева О.В. Таргетная фармакотерапия в онкологии. Медицина критических состояний. 2010; 5: 3.
17. Березов Т.Т., Яглова Н.В., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А., Чехонин В.П. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью липосом. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2004; 5: 42–47.



18. Пятаев Н.А., Гуревич К.Г., Беляев А.Н., Минаева О.В. Фармакокинетика и фармакодинамика антибактериальных препаратов при направленном транспорте у пациентов с тяжелой пневмонией. Медицина критических состояний. 2008; 3 (3): 11–17.

19. Заборовский А.В., Тарарина Л.А., Муляр А.Г., Пятаев Н.А., Гуревич К.Г. Разработка новых противоопухолевых препаратов на основе полимерных наночастиц для терапии неоплазий. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2016; 15 (3): 401–403.

20. Gurevich K.G. Effect of blood protein concentrations on drug-dosing regimes: practical guidance. Theor Biol Med Model. 2013 Mar 18; 10: 20. doi: 10.1186/1742-4682-10-20.

21. Barnard R., Gurevich K.G. In vitro bioassay as a predictor of in vivo response. Theor Biol Med Model. 2005 Feb 7; 2: 3.

22. Abel T.J., Ryken T., Lesniak M.S., Gabikian P. Gliadel for brain metastasis. Surg Neurol Int. 2013 May 2; 4 (Suppl 4): S289–93. doi: 10.4103/2152-7806.111305.

23. Xing W.K., Shao C., Qi Z.Y., Yang C., Wang Z. The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2015 Jun 29; 9: 3341–8. doi: 10.2147/DDDT.S85943.

24. Namiki Y., Fuchigami T., Tada N., Kawamura R., Matsunuma S., Kitamoto Y., Nakagawa M. Nanomedicine for cancer: lipid-based nanostructures for drug delivery and monitoring. Acc Chem Res. 2011 Oct 18; 44 (10): 1080–93. doi: 10.1021/ar200011r.

Поступила 10.01.17  
Принята в печать 1.02.17

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Заборовский Андрей Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). E-mail: azabor@mail.ru. SPIN-код: 9592-2405.

**Гуревич Константин Георгиевич**, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия). E-mail: kgurevich@mail.ru. SPIN-код: 4344-3045.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## MODELING OF TARGETED DRUG DELIVERY PART II. MULTIPLE DRUG ADMINISTRATION

**A.V. Zaborovskiy, K.G. Gurevich**

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia  
20, Delegatskaya Street, build 1, 1127473-Moscow, Russia. E-mail: kgurevich@mail.ru

#### Abstract

In oncology practice, despite significant advances in early cancer detection, surgery, radiotherapy, laser therapy, targeted therapy, etc., chemotherapy is unlikely to lose its relevance in the near future. In this context, the development of new antitumor agents is one of the most important problems of cancer research. In spite of the importance of searching for new compounds with antitumor activity, the possibilities of the “old” agents have not been fully exhausted. Targeted delivery of antitumor agents can give them a “second life”. When developing new targeted drugs and their further introduction into clinical practice, the change in their pharmacodynamics and pharmacokinetics plays a special role. The paper describes a pharmacokinetic model of the targeted drug delivery. The conditions under which it is meaningful to search for a delivery vehicle for the active substance were described. Primary screening of antitumor agents was undertaken to modify them for the targeted delivery based on underlying assumptions of the model.

**Key words:** drugs directed transport, target tissue, antitumor drugs.

#### REFERENCES

1. Liang C., Xu L., Song G., Liu Z. Emerging nanomedicine approaches fighting tumor metastasis: animal models, metastasis-targeted drug delivery, phototherapy, and immunotherapy. Chem Soc Rev. 2016 Nov 7; 45 (22): 6250–6269.

2. Estanqueiro M., Amaral M.H., Conceição J., Sousa Lobo J.M. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. Colloids Surf B Biointerfaces. 2015 Feb 1; 126: 631–48. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.12.041.

3. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. Eur J Pharm Biopharm. 2015 Jun; 93: 52–79. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018.

4. Drbohlavova J., Chomoucka J., Adam V., Ryvolova M., Eckschlager T., Hubalek J., Kizek R. Nanocarriers for anticancer drugs-new trends in nanomedicine. Curr Drug Metab. 2013 Jun; 14 (5): 547–64.

5. Kirtane A.R., Kalscheuer S.M., Panyam J. Exploiting nanotechnology to overcome tumor drug resistance: Challenges and opportunities. Adv Drug Deliv Rev. 2013 Nov; 65 (13–14): 1731–47. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.001.

6. Iyer A.K., Singh A., Ganta S., Amiji M.M. Role of integrated cancer nanomedicine in overcoming drug resistance. Adv Drug Deliv Rev. 2013 Nov; 65 (13–14): 1784–802. doi: 10.1016/j.addr.2013.07.012.

7. Gao B., Yeap S., Clements A., Balakrishnar B., Wong M., Gurney H. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. J Clin Oncol. 2012 Nov 10; 30 (32): 4017–25. doi: 10.1200/JCO.2012.43.5362.

8. Decosterd L.A., Widmer N., Zaman K., Cardoso E., Buclin T., Csajka C. Therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapy. Biomark Med. 2015; 9 (9): 887–93. doi: 10.2217/bmm.15.78.

9. Paci A., Veal G., Bardin C., Levêque D., Widmer N., Beijnen J., Astier A., Chatelut E. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part cytotoxics. Eur J Cancer. 2014 Aug; 50 (12): 2010–9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.014.

10. Widmer N., Bardin C., Chatelut E., Paci A., Beijnen J., Levêque D., Veal G., Astier A. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two-targeted therapies. Eur J Cancer. 2014 Aug; 50 (12): 2020–36. doi: 10.1016/j.ejca.2014.04.015.

11. Belousov Ju.B., Gurevich K.G. Clinical pharmacokinetics. The practice of drugs dosing. M.: Litterra, 2005; 288 p. [in Russian]
12. Belousov Ju.B., Gurevich K.G. General and particular clinical pharmacokinetics. M.: Remedium, 2006; 807 p. [in Russian]
13. Belousov Ju.B., Leonova M.V., Belousov D.Ju., Vjalkov A.I., Vorob'ev P.A., Gracianskaja A.N., Gurevich K.G., Zubkov V.V., Katlinskij A.V., Moiseev S.V., Sokolov A.V. Basics of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy. M.: Bionika, 2002; 368 p. [in Russian]
14. Belousov Ju.B., Gurevich K.G., Strozhakov G.I. Therapeutic drug monitoring of antiviral drugs. Klinicheskaja farmakokinetika, 2004; 1: 47–49. [in Russian]
15. Zaborovskiy A.V., Gurevich K.G. Simulation of targeted transport for drug substances. Part I. A single administration. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 59–65. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-59-65. [in Russian]
16. Pjataev N.A., Gurevich K.G., Skopin P.I., Minaeva O.V. Targeted drug therapy in oncology. Medicina kriticheskikh sostojanij. 2010; 5: 3. [in Russian]
17. Berezov T.T., Jaglova N.V., Dmitrieva T.B., Zhirkov Ju.A., Chehonin V.P. The directional transport of drugs via liposomes. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2004; 5: 42–47. [in Russian]
18. Pjataev N.A., Gurevich K.G., Beljaev A.N., Minaeva O.V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial drugs in the directed transport in patients with severe pneumonia. Medicina kriticheskikh sostojanij. 2008; 3 (3): 11–17. [in Russian]
19. Zaborovskij A.V., Tararina L.A., Muljar A.G., Pjataev N.A., Gurevich K.G. Development of new antitumor drugs based on polymeric nanoparticles for the treatment of neoplasia. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah, 2016; 15 (3): 401–403. [in Russian]
20. Gurevich K.G. Effect of blood protein concentrations on drug-dosing regimes: practical guidance. Theor Biol Med Model. 2013 Mar 18; 10: 20. doi: 10.1186/1742-4682-10-20.
21. Barnard R., Gurevich K.G. In vitro bioassay as a predictor of in vivo response. Theor Biol Med Model. 2005 Feb 7; 2: 3.
22. Abel T.J., Ryken T., Lesniak M.S., Gabikian P. Gliadel for brain metastasis. Surg Neurol Int. 2013 May 2; 4 (Suppl 4): S289–93. doi: 10.4103/2152-7806.111305.
23. Xing W.K., Shao C., Qi Z.Y., Yang C., Wang Z. The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: a meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2015 Jun 29; 9: 3341–8. doi: 10.2147/DDDT.S85943.
24. Namiki Y., Fuchigami T., Tada N., Kawamura R., Matsunuma S., Kitamoto Y., Nakagawa M. Nanomedicine for cancer: lipid-based nanostructures for drug delivery and monitoring. Acc Chem Res. 2011 Oct 18; 44 (10): 1080–93. doi: 10.1021/ar200011r.

Received 10.01.17

Accepted 1.02.17

#### ABOUT THE AUTHORS

**Zaborovskiy Andrey V.**, MD, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). E-mail: azabor@mail.ru. SPIN-code: 9592-2405.

**Gurevich Konstantin G.**, MD, DSc, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov (Moscow, Russia). E-mail: kgurevich@mail.ru. SPIN-code: 4344-3045.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**